

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑤Int. Cl.

⑥日本分類

日本国特許庁

⑪特許出願公告

O 07 d  
A 61 k16 E 363  
16 E 431.1  
16 E 451.1  
16 E 462  
30 B 4  
30 B 53

## ⑩特許公報

昭46-9581

④公告 昭和46年(1971)3月11日

発明の数 1

(全4頁)

1

2

## ④ベンズイミダゾール化合物の製法

①特 願 昭42-57673

②出 願 昭42(1967)9月8日

③発 明 者 長谷川元

武蔵野市中町2の25の6

同 丸山裕

東京都杉並区和田2の35の7

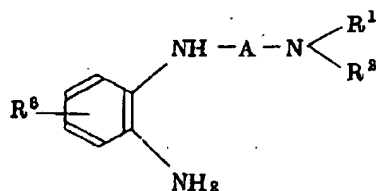
④出 願 人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野3の35

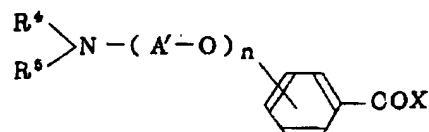
代 理 人 弁理士 高宮城勝

## 発明の詳細な説明

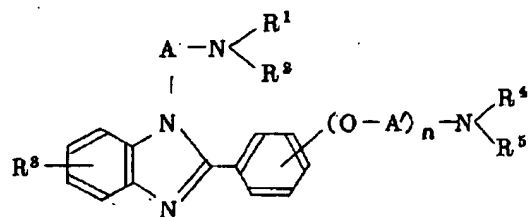
本発明は一般式



で表わされる化合物と一般式



で表わされる化合物とを縮合・閉環反応させることを特徴とする一般式



で表わされるベンズイミダゾール化合物の製法に関する。

上記各式中、A、A'は低級アルキレン基(たと

えばエチレン、プロピレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、テトラメチレンなどを、 $R^1, R^2$ は同一または異なつて低級アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、アリール基(たとえばハロゲンを置換分として有していてもよいフェニル)を $R^6$ は水素、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、低級アルコキシ基(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)を、 $R^4, R^5$ は同一または異なつて低級アルキル基または $R^4, R^5$ が互に連結して隣接する窒素原子と共にモルホリノ基、ピペリジノ基または4-低級アルキル-1-ピペラジニル基を形成する基を、Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシ(たとえばエトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカルボニルオキシ、ベンジルオキシカルボニルオキシなど)を、nは0または1を表わす。

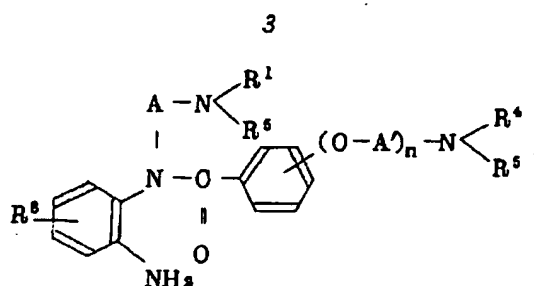
(I)

20 本発明の縮合・閉環反応は一般式(I)および(II)の化合物を、たとえば水、アルコール類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類などの溶媒中で、あるいは溶媒の不存在下に、必要により脱酸剤、結合剤、縮合助剤の存在下または酸化条件下に、また必要により加熱することにより行なわれる。

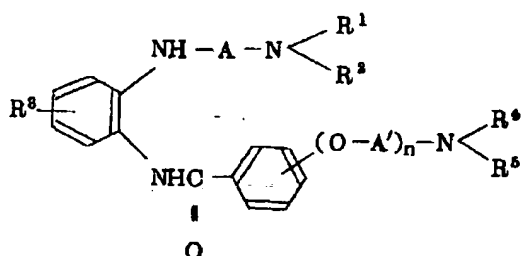
(II)

とりわけ好ましい本発明の実施態様としては、①Xが水素の場合には、一般式(I)の化合物と一般式(II)の化合物またはその酸性亜硫酸ナトリウム付加体とを、溶媒中で、直接または酢酸第二銅、四酢酸鉛、空気-パラジウム・炭素などを加えて酸化的条件をつくり、反応させ、反応促進のため溶媒の沸点に加熱する実施法、②Xが水素以外の場合には、一般式(I)および(II)の化合物を、溶媒中で、ビリジン、トリエチルアミン、ジエチルアニリン、クロル炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱酸剤、縮合剤および縮合助剤の存在下に反応させて中間体、

(III)



または



〔式中各記号は前記と同意義〕

を生成させ、ついで所望により溶媒を留去後に加熱して脱水閉環する実施法などがある。

かくして得られる一般式(4)の化合物は塩酸、臭 20  
化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸などの無機酸または  
酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、  
フマル酸、サリチル酸、安息香酸、ナフトエ酸  
などの有機酸塩と付加塩を形成させることができる。

本発明の目的化合物は中枢抑制作用、興奮作用、  
鎮痛作用、抗炎症作用、血管拡張作用などの薬理  
作用を示し、医薬として有用である。

#### 実施例 1

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズア 30  
ルデヒド・酸性亜硫酸ナトリウム付加物 17 g、  
2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)アニ  
リン 10 g、エタノール 200 ml を 8 時間還流さ  
せる。反応混合物を亜硫酸ナトリウム 20 g を含  
む水 300 ml 溶液に注ぎ、激しく攪拌する。分離 35  
する油状物をクロロホルムで抽出し、水洗・乾燥・  
濃縮後、イソプロパノール 200 ml に溶かし、濃  
塩酸 14 ml を加えて塩酸塩にする。結晶を濾取し、  
イソプロパノールから再結晶すると、融点 139  
~143℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル) 40  
-2-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フ  
エニル]ベンズイミダゾール・3 塩酸塩・2 水和  
物 14.1 g が得られる。

#### 実施例 2

酸性亜硫酸ナトリウム 7 g と水 10 ml の溶液に 45

かきまぜながら 4-(3-モルホリノプロキシ)  
ベンズアルデヒド 15.5 g とイソプロパノール  
70 ml の溶液を加え、1 時間還流させる。次に 2  
- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) アニリ  
ン 9.7 g とイソプロパノール 150 ml の溶液を加  
えて 3 時間反応させる。冷後、実施例 1 と同様に  
処理し、得られる粗塩酸塩をエタノールから再結  
晶すると、融点 141~148℃ の 1-(3-ジ  
メチルアミノプロピル)-2-[4-(3-モル  
ホリノプロキシ)フェニル]ベンズイミダゾー  
ル・3 塩酸塩・5 水和物 16.3 g が得られる。

#### 実施例 3

4-(2-ビベリジノエトキシ)ベンズアルデ  
ヒド 13 g、2-(3-ジメチルアミノプロピル  
15 アミノ)-4-クロロアニリン 11.5 g、10%  
パラジウム炭素 10 g、ベンゼン 200 ml の溶液  
を、空気導入管より空気を吹き込みながら 4 時間  
反応させる。冷却後、触媒を濾去し、ベンゼン層  
を酸性亜硫酸ナトリウム飽和水溶液で洗い、乾燥  
後、濃縮する。残渣に希塩酸 300 ml と脱色炭を  
加え、煮沸した後、濾過する。濾液を炭酸カリウ  
ムで中和後、希水酸化ナトリウム水溶液を加えて  
アルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出  
層を水洗・乾燥・濃縮後、イソプロパノール 10  
25 ml に溶かし、濃塩酸 15 ml を加えて塩酸塩とし、  
イソプロパノールから再結晶すると、融点 109  
~112℃ の 1-(3-ジメチルアミノプロピル)  
-2-[4-(2-ビベリジノエトキシ)フェニ  
ル]-o-クロロベンズイミダゾール・3 塩酸塩・  
5 水和物 12.4 g が得られる。

#### 実施例 4

4-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)  
プロキシ)ベンズアルデヒド 17 g、2-(3-  
ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-クロロ  
アニリン 11.5 g、エタノール 300 ml の溶液を  
2 時間還流させる。次にこの溶液に酢酸第 2 銅  
25 g と水 250 ml の溶液を滴下し、さらに 1 時  
間反応させる。冷却後、硫化水素を導入し飽和さ  
せる。硫化銅を濾別し、濾液に活性炭を加え、煮  
沸した後、濾過する。エタノールを留去し、残留  
物を 1 規定塩酸 300 ml に溶かし、脱色炭を加え  
て煮沸後、濾過する。冷却後、濾液を炭酸カリウ  
ムで中和し、ついで希水酸化ナトリウム水溶液で  
アルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。抽出  
層を水洗・乾燥・濃縮後、エタノール 200 ml に

5

溶かし、濃塩酸15mlを加えて塩酸塩とする。エタノールから再結晶すると、融点233~236℃の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロボキシ)フェニル]-6-クロロベンズイミダゾール・4塩酸塩・3水和物19.4gが得られる。

## 実施例 5

4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸12gとクロロホルム70mlの溶液に塩化チオニル7gとクロロホルム20mlの溶液を少量づつ振りまぜながら10℃以下で加える。添加後3時間還流させ、冷却後、トリエチルアミン12g、クロロホルム300ml溶液を加え、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)安息香酸クロライドのクロ

ホルム溶液を調製する。  
2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)アニリン10gとクロロホルム100mlの溶液に、かきまぜながら0℃以下に保ち、上記の酸塩化物のクロロホルム溶液を微量液送ポンプで添加する。20 添加後一夜室温で放置し、反応液を希水酸化ナトリウム水溶液、水の順で洗い、クロロホルムを留去する。残留する油状物を油浴中160℃で4時間反応させる。冷却後、この油状物を実施例1と同様に塩酸塩とすると、融点139~143℃の25 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩・2水和物5.8gが得られる。

本品は混融試験、赤外吸収スペクトルなどから30 実施例1の化合物と同一であることが確認された。

## 実施例 6

4-(3-ジメチルアミノプロボキシ)安息香酸13g、トリエチルアミン6.5g、クロロホルム70mlの溶液に、かきまぜながら0℃以下で、35 クロロ炭酸エチル7gとクロロホルム50mlの溶液を滴下する。滴下後、5時間室温で放置し、これに2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-クロロアニリン11.5gとクロロホルム50ml溶液を5℃以下で滴下する。一夜放置後、40 以下実施例5と同様に処理すると、融点175~177℃の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロボキシ)フェニル]-6-クロロベンズイミダゾール・3塩酸塩・1 $\frac{5}{4}$ 水和物11.3gが得られる。

6

## 実施例 7

4-(3-ジメチルアミノプロボキシ)安息香酸13g、ジシクロヘキシルカルボジイミド12g、2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-クロロアニリン11.5g、ピリジン100mlの溶液を10℃で1時間、室温で一夜放置後、8時間還流させ、ピリジンを留去する。残渣に1規定塩酸300mlを加え、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾去し、濾液をアルカリ性とし、クロロホルムで抽出する。以下実施例1と同様に処理すると、融点175~177℃の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロボキシ)フェニル]-6-クロロベンズイミダゾール・3塩酸塩・1 $\frac{5}{4}$ 水和物7.6gが得られる。

本品は元素分析、赤外吸収スペクトル、混融試験から実施例6の化合物と同一であることが確認された。

本発明方法によると、さらにたとえば次の化合物が得られる。

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロボキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩・3水和物  
融点: 130~132℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・2塩酸塩・2水和物  
融点: 201~203℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジエチルアミノプロボキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩・3水和物  
融点: 117~119℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・4塩酸塩  
融点: 251~260℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロボキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・4塩酸塩・3 $\frac{1}{2}$ 水和物  
融点: 214~216℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ピペリジノプロボキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩・5水和物

7

融点: 112~115℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-{2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ}フェニル]-6-クロロベンズイミダゾール・4塩酸塩・5水和物、

融点: 95~101℃

1-(4-ジブチルアミノブチル)-2-[2-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・塩酸塩

融点: 197~202℃

1-(2-ジエチルアミノエチル)-2-[2-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩

融点: 221~230℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル]-6-メトキシベンズイミダゾール・塩酸塩・5水和物

融点: 123~125℃

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル]-6-メトキシベンズイミダゾール・3塩酸塩・3 $\frac{1}{2}$ 水和物

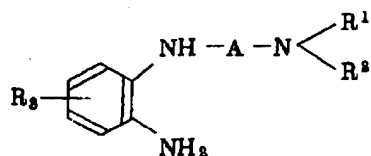
融点: 118~124℃

1-(3-ジ-0-クロロフェニルアミノプロピル)-2-[4-(3-ピペリジノプロポキシ)フェニル]ベンズイミダゾール・3塩酸塩

融点: 160~165℃

特許請求の範囲

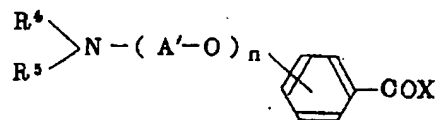
1 一般式



8

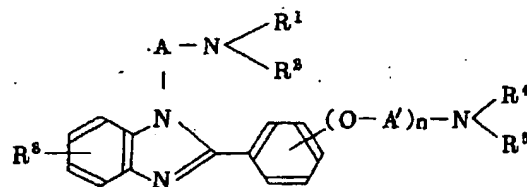
[式中R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は同一または異なつて低級アルキル基、アリール基を、R<sup>3</sup>は水素、ハロゲン、低級アルコキシ基を、Aは低級アルキレン基を示す]で表わされる化合物と一般式

5



10 [式中R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>は同一または異なつて低級アルキル基またはR<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>が互に連結して隣接する窒素原子と共にモルホリノ基、ピペリジノ基または4-低級アルキル-1-ピペラジニル基を形成する基を、A'は低級アルキレン基を、Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラキルオキシカルボニルオキシを、nは0または1を示す。]

で表わされる化合物とを縮合・閉環させることを特徴とする一般式



[式中各記号は前記と同意義を示す。]

で表わされるベンズイミダゾール化合物の製法。